

S. E. P. O. E.

SE

(12) UTLÄGGNINGSSKRIFT

(B) 8007820-7

Internationell klass A61K 9/02
A61K 31/19

A61K 47/0012

SE



PATENTVERKET

(44) Ansökan tillagd och utlägg-
ningsdagen publicerad

86-11-17

Publiserings-
nummer

447 447

(45) Ansökan i muntlig form

81-09-20

(46) Internationell klass

80-11-06

(47) Beskrivning

80-11-02

Ansökan i formen som

(48) Sökans nummer

(49) Internationell utläggningsdag

(50) Inlämningsdag för ansökan
om europeiskt patent

(51) Prioritetsdag

80-03-19 JP 55/35128

☒ svensk patentansökan☐ fullständigt internationellt patentansökan
med nummer☐ omvandlad europeisk patentansökan
med nummer

(71) Sökande Kyoto Yakuhin Kogyo KK, Kyoto JP

(72) Uppfinnare K. Kitao, K-i. Nishimura, Kyoto

(74) Ombud Stenhagen patentbyrå AB

(54) Benämning Adjuvanskomposition för att befrämja absorption
av farmakologiskt aktiva substanser från rektum
innehållande icke-toxiska salt av fettsyror med
8-12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra

(56) Anförda publikationer: GB 1 370 699, GB 792 559, US 1 499 348, US 2 241 331
Andra publikationer: Herck Index "leucine hydrochloride". Chemical Abstracts
Register, 1972-76

(57) Sammandrag:

Fettsyror med 8 - 14 kolatomer, leucinsyra och icke-
toxiska salter av dessa syror befrämjar absorptionen av en
farmakologiskt aktiv substans genom rektum in i blodomlop-
pet och ökar effektivt koncentrationen av en sådan aktiv
substans i blodomloppet även när nämnda aktiva substans är
en sådan som vanligen endast med betydande svårighet är ab-
sorberbar genom rektum.

5 Denna uppfinning avser en adjuvanskomposition för att befrämja absorption av farmakologiskt aktiva substanser från rektum och en farmaceutisk komposition för rektal administration innehållande nämnda adjuvanskomposition, farmakologiskt aktiva substanser och bas.

10 Farmakologiskt aktiva substanser, som är svåra att absorbera in i blodcirkulationen vid oral administrering administreras i allmänhet på parenteral väg. Emellertid åtföljs injektioner av smärta för patientens del och de är även besvärliga. Dessutom finns risk för muskulär sammandragning. Sålunda är injektioner inte nödvändigtvis tillfredsställande. Till och med när en förhållandevis lätt absorberbar typ av farmakologiskt aktiva substanser med antibiotisk verkan administreras på oral 15 väg är ett snabbt fall av blodnivån oundvikligt så att stora eller täta doser blir nödvändiga. Emellertid kommer den ej absorberade återstoden att ha dödande eller statisk effekt på bakterier i tarmen så att tarmfloran rubbas, vilket leder till kliniskt ej önskade effekter. Vidare är många föreningar kända 20 för att vid oral administrering sönderdelas av matsmältningsenzymer i matsmältningskanalen.

25 Under dessa omständigheter har många försök gjorts att säkerställa fullgod absorption av farmakologiskt aktiva substanser in i den levande kroppen. Och många sådana försök tar sikte på rektal administration.

30 Hittills kända absorptionsbefrämjande adjuvantia är emellertid inte nödvändigtvis tillfredsställande, eftersom en del av dem inte är tillräckligt effektiva i befrämjandet av absorptionen eller är otillfredsställande ur säkerhetssynpunkt; andra är endast effektiva vad gäller befrämjande av absorptionen av en mycket begränsad grupp av farmakologiskt aktiva substanser; 35 och ytterligare andra har irriterande verkan på de rektala slemhinnorna. I synnerhet absorberas β -laktamantibiotika såsom penicilliner, cefalosporiner etc., och peptider med hög molekylvikt såsom insulin (molekylvikt omkring 6000) etc., som sådana i huvudsak inte från rektum och fastän rektala bered-

ningar av dessa läkemedel har försökts så har dessa försök hittills inte visat sig helt lyckosamma.

5 Föreliggande uppfinnare anförde en intensiv forskning under ovanstående omständigheter. Forskningen ledde till upptäckten att (1) icke-toxiska salter av fettsyror med 8-12 kolatomer och icke-toxiska salter av leucinsyra kan befrämja absorption, från rektum in i blodbanan, av en lång rad farmakologiskt aktiva substanser, i synnerhet β -laktamföreningar såsom penicilliner och cefalosporiner och till och med peptider med hög molekylvikt, såsom insulin, och även att (2) den absorptions-
10 befrämjande verkan hos dessa icke-toxiska salter åstadkommes, när de införlivas i beredningarna i höga koncentrationer. Ovanstående upptäckt följdes av ytterligare forskning, som har
15 lett fram till föreliggande uppfinning.

Denna uppfinning avser därför en absorptionsbefrämjande adjuvanskomposition (för att befrämja absorptionen av farmakologiskt aktiva substanser från rektum), som innehåller 0,5-20
20 vikts-% av minst ett icke-toxiskt salt av en fettsyra med 8-12 kolatomer och/eller ett icke-toxiskt salt av leucinsyra och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar och en farmaceutisk komposition innehållande 0,5-20 vikt-% av minst
25 ett av nämnda icke-toxiska salter, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

Det är därför ett ändamål med denna uppfinning att åstadkomma ett adjuvans, som befrämjar absorptionen av en farmakologiskt
30 aktiv substans genom rektum.

Ytterligare ett ändamål med uppfinningen är att åstadkomma en farmaceutisk komposition för rektal administration, vilken komposition är fördelaktig i det att den farmakologiskt aktiva
35 substans som finns däri med lätthet absorberas in i blodomloppet genom rektum även när nämnda aktiva substans vanligen är endast med avsevärd svårighet absorberbar genom rektum.

Anden ändamål kommer att framgå av följande beskrivning och krav.

- 5 De fettsyror med 8-12 kolatomer, vilkas salter används i enlighet med denna uppfinning kan vara naturligt förekommande syror eller syntetiska syror, fastän naturligt förekommande syror i allmänhet föredrages. Sådana fettsyror kan ha rak eller grenad kedja, fastän sådana med rak kedja är föredragna.
- 10 Antalet kolatomer i fettsyrorna är såsom nämnts 8-12 (t.ex. kaprylsyra, akprinsyra, laurinsyra, etc.) men är företrädesvis 10 (såsom kaprinsyra).
- 15 De icke-toxiska salterna att användas i föreliggande uppfinning kan vara vilket salt som helst som är farmakologiskt acceptabelt. Exempel på nämnda salter är alkalimetallsalter (t.ex. natriumsalt, kaliumsalt), salter med organiska baser (t.ex. salter med basiska aminosyror såsom argininsalt, lysinsalt, etc.) etc.
- 20 Som fettsyror, leucinsyra och icke-toxiska salter därav kan som exempel nämnas kaprinsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter, pelargonsyra, dess natrium-, lysin- och argininsalter; kaprylsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter; undekylsyra och dess argininsalter; laurinsyra, 25 dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter; dodekylsyra och dess lysinsalt och leucinsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter, företrädesvis kaprinsyra och dess salter; laurinsyra och dess salter och kaprylsyra och dess 30 salter; speciellt föredrages kaprylsyra och dess salter.
- De icke-toxiska salterna av syrorna kan användas antingen ensamma eller i kombination.
- 35 Uttrycket "farmakologiskt aktiva substanser" såsom det användes i denna beskrivning betyder vilka som helst och alla substanser som uppvisar farmakologisk effekt efter absorption i magsäckslöppet. Eftersom till och med sådana substanser

som annars inte kan absorberas, när de administreras oralt, och hittills endast har administrerats parenteralt med lätthet absorberas från rektum, när adjuvanset enligt denna uppfinning används, ligger vikten för adjuvanset enligt uppfinningen i dess tillämpning på sådana svårabsorberbara farmakologiskt aktiva substanser. Som specifika exempel på sådana farmakologiskt aktiva substanser kan nämnas β -laktamantibiotika (såsom penicilliner och cefalosporiner), peptider, polysackarider och aminoglykosidantibiotika etc.

Penicillinerna innefattar ampicillin, ciklacillin, kloxacillin, bensylpenicillin, karbenicillin, piperacillin, mezlocillin, pirbenicillin, tikarcillin, (2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-(4-hydroxy-1,5-naftylidin-3-karboxamid)-2-fenylacetamid]-3,3-dimetyl-7-oxo-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0] heptan-2-karboxylsyra och deras salter såsom natriumsalter, etc.

Cefalosporinerna innefattar cefalotin, cefoxitin, cefazolin, cefaloridin, cefacetril, cefotiam, ceforanid, cefanon, cefaklor, cefadroxil, cefatrizin, cefradin, cefalglycin, 7-[D(-)- α -(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamid)- α -(4-hydroxyfenyl)acetamid]-3-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometyl]-3-cefam-4-karboxylsyra (nedan betecknad T-1551), (6R, 7R)-[(2)-2-metoxylimino-2-(2-imino-4-tiazolin-4-yl)acetamid]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra (FK-749), (6R, 7R)-7-[2-karboxy-2-(4-hydroxyfenyl)acetamid]-7-metoxy-3-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl-tio) metyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra, 7- β -[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(2)-2-metoxyliminoacetamid]-3-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)tiometyl]-cef-3-en-4-karboxylsyra, 7-(2-amino-2-fenylacetamid)-3-metoxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo- [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra och salter därav såsom natriumsalter etc.

Peptiderna innefattar insulin, ACTH, enkefalin, TRH, LH-RH, polymyxin, kolistin, gramicidin, bacitracin, iseltsaktiverande protein från *Bordetella pertussis* och inhibitor av angiotensin I-omvandlande enzym [t.ex. Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ileu-Pro-Pro (nedan betecknat SQ 20881)] etc.

Polysockariderna innefattar heparin etc.

Aminoglykosidantibiotika innefattar gentamicin, dibekacin, streptomycin, kanamycin, tobramycin, sisomycin och amikacin etc.

5 Den farmaceutiska kompositionen för rektal administration i enlighet med denna uppfinning används vanligen som ett rektalt suppositorium eller en beredning framställd genom att fördela en farmakologiskt aktiv substans, ett adjuvans och andra beståndsdelar i en flytande oljaktig bas för att framställa en
10 suspension eller salva och genom att fylla suspensionen eller salvan i mjuka gelatinkapslar eller rör.

Dessa beredningar kan tillverkas genom i och för sig hävdade farmaceutiska åtgärder. Basen för rektala beredningar i enlighet med denna uppfinning är en som vanligen används i sådana beredningar och i synnerhet är oljaktiga och vattenlösliga
15 baser önskvärda för uppfinningens syfte.

Den oljaktiga basen innefattar bland annat sådana vegetabiliska oljor såsom jordnötsolja, olivolja, majsolja, fett-syraglycerid [t.ex. Witepsol[®] (Dynamite Nobel Chemicals),
20 SD-Base[®] (Kanegafuchi Chemical Co., Ltd), O.D.O.[®] (Nisshin Oil K.K.) etc.] och sådana mineraloljor som paraffin och vaselin.

Den vattenlösliga basen innefattar polyetylglykol, propylen-glykol, glycerol, etc.
25

Den farmaceutiska kompositionen för rektal administration enligt uppfinningen kan tillverkas på följande sätt. Först sätts nämnda salt till en bas och sedan tillsätts och fördelas en farmakologiskt aktiv substans. Ordningföljden för tillsatsen behöver inte vara begränsad till den som beskrivs ovan utan kan vara omvänd. Det är även möjligt att införliva ett antioxidationsmedel, ett konserveringsmedel, en volymgivare, etc.
30

Tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salter till den farmaceutiska kompositionen för rektal administrering är vanligen 0,5-20 vikt-% räknat på hela beredningen, företrädesvis
35 1 - 15 vikt-% och, för ännu bättre resultat, 3 - 10 vikt-%. Tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salt till basen är 0,5 - 25 vikt-%, företrädesvis 1 - 20 vikt-% och speciellt 2 - 13

vikt-%.

Vid framställning av en farmaceutisk komposition med användning av en bas för rektala beredningar innehållande nämnda icke-toxiska salt sätts den aktiva substansen till basen och sedan efter behov kan andra beståndsdelar såsom ett antioxidationsmedel även tillsättas. Det är därför tillrådligt att kontrollera tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salt till basen genom att i förväg bestämma den totala tillsatsnivån för den farmakologiskt aktiva substansen och andra beståndsdelar. I så fall bör anpassningen göras på sådant sätt att koncentrationen för nämnda icke-toxiska salt i hela beredningen (konventionell bas + farmakologiskt aktiv substans + andra beståndsdelar + nämnda icke-toxiska salt) kommer att vara inom området 0,5 - 20 vikt-%, företrädesvis 1 - 15 vikt-% och speciellt 3 - 10 vikt-%.

Om den farmakologiskt aktiva substansen exempelvis är ett antibiotikum såsom en β -laktamförening (såsom penicilliner, cefalosporiner, etc.) tillsätts den vanligen i proportionen 20 - 500 mg och företrädesvis 60 - 250 mg per g av hela beredningen. När det gäller insulin, etc. tillsätts den vanligen i proportionen 1 - 80 enheter och företrädesvis 4 - 40 enheter per g av hela beredningen.

I enlighet med den farmaceutiska kompositionen enligt uppfinningen är doseringen av ett antibiotikum, när ett β -laktam-antibiotikum används som den farmakologiskt aktiva substansen, från 125 mg till 2 g (styrka) per dos för vuxna och för insulin 1 - 100 enheter per dos för vuxna. Partikelstorleken för de icke-toxiska salterna och den farmakologiskt aktiva substansen är företrädesvis inte större än 170 mesh.

Fettsyrorna med 8 - 12 kolatomer är allmänt kända föreningar och kan erhållas genom i och för sig kända förfaranden såsom hydrolys av naturolja eller de allmänna processerna för framställning av karboxylsyror.

De icke-toxiska salterna av sådana fettsyror är också allmänt kända och kan exempelvis framställas genom att låta en

alkalimetall- eller en organisk bas verka på sådana fettsyror.
Fettsyra och dess icke-toxiska salter är också allmänt kända.

EXEMPEL 1

2,25 g Witapeol[®] H-15 (från Dynamite Nobel) smältes vid en temperatur, som inte överstiger 40°C, och 0,50 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillsättes och fördelas jämnt genom omrörning. Sedan fördelas 1,25 g (styrka) natriumampicillin (härefter betecknat AM-Na) passerande 100 mesh jämnt däri. Blendningen gräts i suppositoriebällare med ett gram per bällare för att framställa ett rektalsuppositorium.

EXEMPEL 2

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i Tabell 1 framställdes i enlighet med tillvägagångssättet i exempel 1. I Tabell 1 anger "Na" natriumsalt.

TABELL 1

Nr.	Syra	Farmakologiskt aktiv substans	Bas
1	Kaprinsyra-Na 50	AM-Na	
2	Laurinsyra-Na 50	125 mg (styrka)	Witapeol [®] H-15
3	Myristinsyra-Na 50	(13,3 %)	817 mg (81,7 %)
4	l-argininkaprinat 100	AM-Na 125 mg (styrka) (13,3 %)	Witapeol [®] H-15 767 mg (76,7%)
5	l-lysinkaprinat	- " -	- " -
6	Kaprinsyra-Na 50	Cefazolin-Na	
7	l-argininkaprinat 50	125 mg (styrka) (13,1%)	Witapeol [®] H-15 819 mg (81,9 %)
8	Kaprinsyra-Na 50	Cefalotin-Na 125 mg (styrka) (13,2%)	Witapeol [®] H-15 818 mg (81,9 %)
9	Kaprinsyra-Na 50	AM-Na 125 mg (styrka) (13,3%)	O.D.O. [*] 817 mg (81,7 %)

* Triglycerid med kedja av medellängd

Resultaten av de i exempel 1 och 2 framställda rektal-vaggoriter i blodmässan bestämdes från plasmakonzentrationserna i 0,5 styrka/ml av farmakologiskt aktiv substans.

Resultatet visades i Tabell 2.

Bestämningsmetod:

Från ansen av en hund som fastats 24 h administrerades kompositionen till ett djup av omkring 3 cm.

För att mata blodmässan togs blodprov från karotisvenen vid bestämda tidställen och plasmaprover beredda med riktiga metoder analyserades med avseende på aktivitetstiter med den biologiska bestämningsmetoden.

Således, i enlighet med japansk antibiotikastandard, användes Staphylococcus aureus och Bacillus subtilis som analysorgan för penicilliner resp. cefalosporiner. De bestämningsmetoder utfördes med pappersskivemetoden (odling vid 37°C i 18-20 h).

TABELL 2

KONCENTRATION AV FARMAKOLOGISKT AKTIVA SUBSTANSER I PLASMA (HUND)

PROV	Koncentration i plasma (µg styrka/ml)				
	10 min.	20 min.	40 min.	60 min.	90 min.
Exempel 1	3,1	2,2	1,6	1,1	0,5
Exempel 2 : Nr. 1	8,0	6,5	2,7	1,4	0,6
" Nr. 2	5,1	2,5	1,3	0,9	0,3
" Nr. 3	0,5	1,5	0,1	0,1	0
" Nr. 4	10,9	8,5	6,2	2,9	1,7
" Nr. 5	9,2	7,0	2,9	1,4	0,7
" Nr. 6	14,1	14,6	11,5	9,5	5,0
" Nr. 7	13,0	10,4	5,4	4,9	3,2
" Nr. 8	13,4	7,7	4,9	1,4	0,3
" Nr. 9	9,2	9,8	4,2	2,1	0,8
(kontroll)					
AM-Va 125 mg (styrka) (11,3 µg)	0	0	0	0	0
W. topsol (R) H-15 357 mg					

EXEMPEL 1

Faktalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 3 framställdes i enlighet med tillvägagångssättet i exempel 1. Dessa suppositorier administrerades till friska vuxna män och utsöndringen med urinen av de farmakologiskt aktiva substanserna bestämdes. Resultaten visas i Tabell 3.

För att mäta utsöndringen med urinen tillvaratogs urin-prov vid bestämda tidpunkter efter administreringen, späddes och undersöktes genom den procedur som beskrivits i exempel 2.

Värdena för utsöndringen med urinen i Tabell 3 är procentuella med den administrerade dosen som bas.

TABELL 3 Urinutsöndring av farmakologiskt aktiva substanser (människa)

Farmakologiskt aktiv substans	PROV	URINUTSÖNDRING (x dos)				
		Svrt	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Ampicillin-Na 125 mg (styrka) Witepsol® H-15 mängd för att göra hela beredningen i g	-	-	1,5	0,2	0	1,7
	Natriumkaprylat 5g		12,0	0,8	0	12,8
	Natriumkaprinat 1g		0,4	1,9	0,2	2,5
	" " 5g		24,0	4,0	1,4	29,4
	" " 10g		32,6	4,0	1,5	38,1
Cefalotin-Na 250 mg (styrka) Witepsol® H-15 mängd för att göra hela beredningen i g	Natriumlaurat 5g		19,9	2,2	0,9	23,0
	-		0	0	0	0
	Natriumkaprinat 5g		14,2	0,3	0	14,5
	L-lysinkaprinat 10g		22,5	0,6	0	23,1
	Natriumkaprinat 5g		31,0	4,4	0	35,4

PROV		Uttak (0,5-500 mg) (g - dos)				
Farmakologiskt aktiv substans	dos	3-ya	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Cefazolin-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 mängd för att göra hela beredningen 1 g	5 g	Natriumkapsulat	18,2	6,6	1,8	28,6
		Natriumlaurat	10,2	4,5	1,0	15,7
Ceftezol-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg	5 g	Natriumkapsulat	37,3	3,8	0,4	41,5
Cefmetazol-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg	5 g	"	27,5	4,7	1,4	33,6
Cefapirin-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg	5 g	"	16,7	0,6	0,1	17,4

PROV		Uppfyllnadskriterier (%) doser				
Farmakologiskt aktiv substans	Syra	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)	
FK-749 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg	Natriumkapsoral 5 g	27,7	9,5	0,1	40,3	
Cefotaxim Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 818 mg	" " 5 g	26,1	1,4	0,1	27,8	
Cefaulodin-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 820 mg	" " 5 g	9,0	2,1	0	11,1	
Cefamandol-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg	" " 5 g	26,2	1,8	0,5	28,5	
Sulbenicillin-Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 812 mg	" " 5 g	21,0	4,6	0	25,6	

PROV		Dagstoppadurinn (Dag)				
Farmakologiskt aktiv substans	dos	Syru	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Amoxicillin 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 806 mg		Natriumkapsinat 5 g	15,0	3,0	0,4	19,3
Dicloxacillin Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 814 mg		" " 5 g	9,4	2,4	1,5	13,3
Cefoxitin Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg		" " 5 g	18,7	1,4	0	20,1
Cefuroxim Na 125 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 819 mg		" " 5 g	13,8	3,4	0,7	17,9

PROV		In gruppslagordning, i % dos				
Farmakologiskt aktiv substans	bas	Syra	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
T-1551 Na 125 mg (styrka) Witepsol ® H-15 821 mg		Natriumkaprinat 5 g	5,0	1,5	0	6,5
6059S**		"				
125 mg (styrka)		5 g	13,6	13,0	9,8	56,4
Witepsol ® H-15		Natriumkaprylat 5 g	25,2	10,0	3,0	38,2
818 mg		Natriumlaurat 5 g	28,0	12,2	4,2	44,4
Klavulansyra 125 mg (styrka) Witepsol ® H-15 818 mg		Natriumkaprinat 5 g	25,0	3,2	-	28,2
Ampicillin Na 250 mg (styrka) Klavulansyra 125 mg (styrka) Witepsol ® H-15 620 mg		"				
		5 g	30,2 ^{a)}	5,6 ^{a)}	1,9 ^{a)}	37,7 ^{a)}
			21,0 ^{b)}	2,9 ^{b)}	-	25,9 ^{b)}

PRGV		URINUTSÖNDRING (g/dygn)				
Farmakologiskt aktiv substans	Bas	Syra	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Amoxicillin 250 mg (styrka) 125 mg (styrka) Mitepsol® H-15 622 mg		Natriumlaurat 5 g	17,0 ^{a)} 22,0 ^{b)}	4,0 ^{a)} 1,0 ^{b)}	1,0 ^{a)} -	22,0 ^{a)} 25,0 ^{b)}

** (6R, 7R)-7-[2-karboxy-2-(4-hydroxyfenyl)acetamido]-7-metox-3-[(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-lig-metyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyklo[4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra-dinatriumsalt

a) Urinutsöndring av ampicillin Na.

b) Urinutsöndring av klavulansyra.

I Tabell 1 anger "Na" natriumsalt.

EXEMPEL 1

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 4 framställdes i enlighet med tillvägagångssättet i exempel 1.

Dessa rektalsuppositorier administrerades till kaniner och tidsförloppet för blodglukosnivån följdes mot kontroller, för rektalsuppositorier, som inte innehöll någon av syrorna, administrerades. Resultaten anges i Tabell 4.

Bestämningsmetod:

Varje rektalsuppositorium administrerades till ett djup av 2 cm från anus hos en kanin, som fastats 24 h. För att mäta blodglukosnivån togs blodprov från aurikulärvenen vid bestämda tidpunkter och analyserades med glukosoxidasmetoden.

TABLE 4 Blodglukosnivå efter insulinadministration (kontin)

Nr.	PROV		NÄRGLUKOSNIVÅ				
	Insulin - bas	Syra	0 h	0,5 h	1,0 h	1,5 h	2 h
1	Insulin 12 I.U. Witepsol® H-15 569,5 mg	Natriumkuprinat 30 mg (58)	100%	41%	35%	35%	44%
2	"	Natriumlaurat 30 mg (58)	100%	60%	48%	50%	60%
3	Insulin 6 I.U. Witepsol® H-15 569,5 mg	Leucinsyra 30 mg (58)	100%	75%	97%	101%	101%
	(kontroll) Insulin 12 I.U. Witepsol® H-15 569,5 mg	—	100%	105%	103%	95%	106%

EXEMPEL 5

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 5 framställdes i enlighet med det tillvägagångssätt som beskrivits i exempel 1.

Dessa rektalsuppositorier administrerades till kaniner och utsöndringen med urinen av de farmakologiskt aktiva substanserna bestämdes. Resultaten visas i Tabell 5.

Bestämningsmetod:

För att mäta utsöndringen med urinen tillvaratogs urinprov efter administrering vid bestämda tidpunkter, spöddes och analyserades med avseende på aktivitetstitrer med biologisk analysmetod.

Silinda, i enlighet med japansk antibiotikastandard, användes Escherichia coli och Bacillus subtilis, som analysorganismer för peptid (kolistin) resp. aminoglykosid-antibiotika (gentamicin, dibekacin och kanamycin) och analyserna utfördes med pappersskivemetoden (odling vid 37°C under 15 - 20 h).

TABELL 5 Urinutsöndring av farmakologiskt aktiva substanser (kontin)

Farmakologiskt aktiv substans	Prov dos	Syra	Utsöndring (% dos)			
			0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Kolistin 20 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 1 g		Natriumkaprinat 58	47,3	10,4	1,2	58,9
Gentamicin 40 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 1 g		" " 58	32,0	11,0	9,0	52,0
Dibekacin 40 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 1 g		" " 58	31,3	13,8	13,8	58,4
Kanamycin 40 mg (styrka) Witepsol (R) H-15 1 g		" " 58	30,3	15,0	10,0	55,0

EXEMPEL 6

2,35 g Witepsol® H-15 smältes vid en temperatur ej överstigande 40°C och 0,125 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillsettes och fördelades jämnt däri. Sedan fördelades 15 mg D-3-merkapto-2-metylpropanoyl-L-prolin (SQ 14,225) jämnt. Blandningen göts i en suppositoriebehållare för att framställa ett rektalsuppositorium.

Tre grupper (fem råttor per grupp) av spontant hypertensiva råttor (10-14 veckor gamla hanar av Wistar-stam), nedan betecknade SHR, sattes upp. Varje råtta i den första gruppen gavs ett rektalsuppositorium (natriumkaprinat 5 mg, SQ 14,225 0,6 mg, Witepsol® H-15 94,4 mg) framställt enligt ovan. Varje råtta i den andra gruppen (kontroll) injicerades subkutant med 5 ml/kg av endast koksaltlösning och till varje råtta i den tredje gruppen (kontroll) administrerades oralt 0,6 mg SQ 14,225 i form av en vattenlösning. Förändringar i medelblodtrycket för de tre grupperna med tiden bestämdes i enlighet med det sätt som beskrivits i J. Pharmacol. Exp. Ther. 204, 281-288, 1971.

Resultaten visas i Tabell 6.

TABELL 6 Medelblodtryck (mmHg)

TID (timmar)	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16
SQ 14,225 0,6 mg/djur rektalt (n=5)	180,5	186,9	186,1	155,4	156,0	157,3	160,6	158,4	159,4	164,8	165,5
(kontroll) SQ 14,225 0,6 mg/djur p.o. (n=5)	182,5	184,6	181,3	166,0	165,2	160,9	167,0	164,1	167,8	170,0	169,1
(kontroll) koksaltlösning 5 ml/kg s.c. (n=5)	184,4	182,9	183,0	184,0	182,6	184,8	186,6	184,1	185,3	181,6	182,7

EXEMPEL 3

2,225 g Witepsol[®] H-15 smältes vid en temperatur ej överstigande 40°C och 0,125 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillättes och fördelades jämnt. Sedan fördelades 0,15 g SQ 20,991 jämnt. Blandningen göts i en suppositoriebehållare för att framställa ett rektalsuppositorium.

Tre grupper (fem råttor per grupp) av SHR sattes upp. Till varje råtta i den första gruppen administrerades ett rektalsuppositorium (natriumkaprinat 5 mg, SQ 20,991 6 mg, Witepsol[®] H-15 99 mg) framställt enligt ovan. Varje råtta i den andra gruppen (kontroll) gavs genom subkutan injektion 5 ml/kg av ordnat koksaltslösning och till varje råtta i den tredje gruppen (kontroll) administrerades oralt 6 mg SQ 20,991 i form av ordnat vattenlösning. Förändringar i medelblodtrycket för de tre grupperna med tiden bestämdes på det sätt som beskrivits i J. Pharmacol. Exp. Ther. 204, 281-288, 1978.

Resultaten visas i Tabell 7.

Tab. 7 Hæmoglobin (mmHg)

Gr. (litter)	-4	-2	0	2	4	%	n	10	12	14	16
SQ 20,981 6 mg/djur rektalt (n=5)	183,5	194,4	185,5	156,2	157,9	157,8	161,7	160,5	160,8	162,5	163,2
(kontroll) SQ 20,991 6 mg/djur s.c. (n=5)	181,4	182,5	180,9	148,8	149,9	156,5	153,1	155,2	156,5	161,0	159,6
(kontroll) koksaltlösning 5 ml/kg s.c. (n=5)	186,9	181,8	182,6	184,4	193,3	183,1	191,4	190,5	181,7	194,3	191,5

PATENTYRAV

1. Adjuvanskomposition för att befrämja absorption av farmakologiskt aktiva substanser från rektum, k ä n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5 - 25 vikt-% av minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

2. Adjuvanskomposition enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a d a v att det icke-toxiska fettsyrasaltet är ett alkalimetallsalt av kaprinsyra, kaprylsyra eller laurinsyra, företrädesvis ett alkalimetallsalt av kaprinsyra.

3. Farmaceutisk komposition för rektal administration, k ä n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8-12 kolatomer, och icke-toxiska salt av leucinsyra, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

4. Farmaceutisk komposition för rektal administrering enligt krav 3, k ä n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av ett alkalimetallsalt av kaprinsyra, kaprylsyra eller laurinsyra, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

5. Farmaceutisk komposition för rektal administrering enligt krav 3, k ä n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av minst ett alkalimetallsalt av kaprinsyra samt en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

6. Farmaceutisk komposition enligt något av kraven 3-5, k ä n n e t e c k n a d a v att den farmakologiskt aktiva substansen är ett β -laktam-antibiotikum, en peptid, en polysackarid eller ett aminoglykosid-antibiotikum.

7. Rektalt administrerbar farmaceutisk komposition i form av doseringsenheter, k ä n n e t e c k n a d a v att den innehåller en farmaceutiskt aktiv komponent och en lämplig mängd av en adjuvanskomposition omfattande minst

en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fett-syror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucin-syra för att befrämja absorptionen av den farmaceutiskt akti-va komponenten från rektum in i blodomloppet samt en bas för rektala beredningar.

8. Rektalt administrerbar farmaceutisk komposition i form av doseringsenheter enligt krav 7, k ä n n e t e c k- n a d a v att den innehåller a) en mängd av farmaceutiskt aktiv komponent, som vanligen är endast med svårighet absor-berbar genom rektum, i kombination med b) en absorptions-befrämjande mängd av en adjuvanskomposition omfattande minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fett-syror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucin-syra och en bas för rektala beredningar.

002566767/9
002566767 WPI Acc No: 80-84790C/48
XRAM Acc No: C80-C84790

Adjuvant for promoting-absorption of drug through rectum - contains
long chain fatty acid, leucinic acid or their salts
Index Terms: ADJUVANT PROMOTE RECTUM ABSORB PHARMACEUTICAL PENICILLIN
CEPHALOSPORIN INSULIN CONTAIN FATTY ACID

Patent Assignee: (KYOT) KYOTO PHARM IND KK

Number of Patents: 017

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week	
DE 3017829	A	801120	8048	(Basic)
JP 55149209	A	801120	8104	
GB 2051574	A	810121	8104	
FR 2455897	A	810109	8109	
BE 885941	A	810216	8111	
<u>SE 8007820</u>	A	811019	8145	
JP 56131526	A	811015	8148	
US 4338306	A	820706	8229	
JP 83057407	B	831220	8403	
GB 2051574	B	840118	8403	
CA 1166964	A	840508	8423	
CH 645808	A	841031	8447	
US 4485033	A	841127	8450	
JP 60149519	A	850807	8538	
JP 87056128	B	871124	8750	
IT 1134202	B	860813	8803	
DE 3017829	C	880707	8827	

Priority Data (CC No Date): JP 8035128 (800319); JP 7957690 (790510)

Abstract (Basic): New adjuvants for promoting rectal absorption of
pharmaceutical active substances contain ≥ 1 cpd. selected from 8-14C
fatty acids, leucinic and (alpha-hydroxyisocaproic acid) and their
non-toxic salts. Foundation for rectal admin. contains 0.5-25 wt.%
8-14C fatty acid, leucinic acid and/or a salt thereof. Medicament
contains 0.5-20 wt.% 8-14C fatty acid, leucinic acid and/or non-toxic
salt thereof a pharmaceutical active substance, and a foundation mass.
Pref. absorption promoting cpds. are capric acid, caprylic acid, lauric
acid and their alkali salts e.g. capric acid, alkali salts.

File Segment: CPI

Derwent Class: B05; B07;

Int Pat Class: A61K-031/19; A61K-009/02; A61K-047/00; A61K-000/00;

A61K-037/26; A61H-031/43; A61H-047/00; A01N-061/02; B01J-013/00

Manual Codes (CPI/A-N): B10-C04D; B10-C04E; B12-M08

Chemical Fragment Codes (M1):

01 V621 V780 V743 H581 H583 H584 H589 M620 M232 M233 M331 M333 M431
M510 M520 M530 M540 M782 R037 M423 M902

02 V031 V161 E670 E680 F111 F211 F431 F570 F610 F730 G100 M531 K431
K432 L460 L140 K800 K840 L350 L721 L722 H181 H211 J111 J311 J321 H401
H441 H481 J521 J271 H521 H592 H522 H581 H598 H582 H599 H602 H608 M240
M630 M431 P220 M511 M520 M521 M522 M530 M540 M782 R037 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

03 J1 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M260 M281 M315
M316 M334 M333 M321 M320 M280 M342 M340 M380 M391 J171 H401 H481 M620
M630 M431 M510 M520 M530 M540 M782 R037 M416 M902

04 H4 M313 M314 M332 M321 M280 M343 M380 M391 H482 H483 H484 M620
M431 M510 M520 M530 M540 M782 R037 M416 M902

05 J1 J6 J5 M123 M113 M126 M116 M136 M282 M283 M210 M211 M231 M240
M260 M270 M281 M311 M332 M321 M322 M323 M320 M280 M342 M340 M343 M380
M370 M391 M392 E670 E680 F111 F211 F431 F570 F610 F730 G100 M531 K431
K432 L460 L140 K800 K840 L350 L721 L722 H181 H211 J111 J311 J321 H401
H441 H481 J521 J271 H521 H592 H522 H581 H598 H582 H599 H602 H608 M630
M431 P220 M511 M520 M521 M522 M530 M540 M782 R037 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M6):

06 R037 R111 R290 R308 R302 R001 P220 M902